

Translation

Rec'd PCT/PTO 14 APR 2005

PCT/EP2003/011427

TENT COOPERATION TREATY

PCT

10/531368



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference H 10013 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/011427	International filing date (day/month/year) 15 October 2003 (15.10.2003)	Priority date (day/month/year) 15 October 2002 (15.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 7/01		
Applicant HOLM, Per, Sonne		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>12</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 22 April 2004 (22.04.2004)	Date of completion of this report 11 March 2005 (11.03.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/011427

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-96 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-89 _____, filed with the letter of _____ 02 February 2005 (02.02.2005)
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/26-26/26 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11427

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-89	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-89	NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	63-65, 80-86	NO

2. Citations and explanations

1. The applicant is advised that establishing a further preliminary opinion is optional. Since in the PCT phase the international preliminary examination report merely represents an opinion and not a decision, there is also no violation of the applicant's right to a hearing.
2. The amended claims 1-89 appear to relate to subject matter that is novel with respect to the cited prior art within the meaning of PCT Article 33(2).
3. Although the application certainly also includes an inventive aspect within the meaning of PCT Article 33(3), the International Examining Authority is still of the opinion that the subject matter of the claims is not clearly defined by one or more inventive structural features. On the contrary, the subject matter of claim 1, for example, is characterized by the desired result and does not define the structural (inventive) prerequisites conducive to this result. The temporal modification of the "natural" expression pattern of the adenoviral proteins, particularly the advanced expression of an E1B and E4 protein before an E1A protein that is normally expressed earlier does involve a structural modification, in other words, a

modification of the adenoviral genome. However, this is not conveyed by clear and precise technical (structural) features in either the main claim or the dependent claims. It is noted that the present application refers to constructs in which the E1 region has been deleted but which have retained an expression cassette consisting of E1B- and E4-coding sequences that are expressed constitutively, i.e. independently of E1A, under the control of the principal CMV promoter, or that, in addition to said expression cassette, retain a further expression cassette consisting of the E2 late promoter and *inter alia* the E1A gene (see e.g. figures 16, 17, 21 and 22). The desired effect - the modification of the "natural" adenoviral expression pattern - is the result of specific structural modifications to the adenoviral genome. However, none of the claims relates to subject matter that is clearly defined by corresponding inventive technical features. The application is subject to a PCT procedure that is limited to the evaluation of unity of invention, novelty, inventive step and industrial applicability and that does not actually include any objections with respect to clarity. Yet in light of the evaluation of inventive step in the present claims within the meaning of PCT Article 33(3), the International Examining Authority considers it reasonable to explain that the objection raised refers essentially to a definition that is lacking in terms of one or more clear technical features.

4. A similar statement applies to the following objection: Claims 63-65 relate to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv)). Consequently, no expert opinion has been established in respect of the industrial applicability of the subject

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11427

matter of said claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

Since the claims include the phrase "preferably *in vitro*", an "*in vivo*" application on the animal (human) organism is not clearly excluded. Similarly, dependent claims 80-86 include therapeutic method steps, which results in a lack of clarity with respect to the claimed subject matter (use for producing a medication as opposed to, use of said medication in a therapeutic procedure).



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

10/531366 09 MAR 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts H 10013 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11427	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.10.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N7/01		
Anmelder HOLM, Per Sonne		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 1-12 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Bescheids</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorität</p> <p>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 22.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.03.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter A. M. Merlos Tel. +49 89 2399-8559 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11427

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-96 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-89 eingegangen am 02.02.2005 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1/26-26/26 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11427

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-89
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-89, see sep. sheet |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche:
Nein: Ansprüche: 63-65, 80-86, see sep. sheet |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11427

1. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass die Erstellung einer weiteren vorläufigen Meinung fakultativ ist. Da der internationale vorläufige Prüfungsbericht in der PCT-Phase lediglich eine Meinung nicht aber eine Entscheidung darstellt, besteht auch keine Verletzung des Anspruchs auf rechtliches Gehör.
2. Die geänderten Ansprüche 1-89 scheinen sich mit Hinblick auf den zitierten Stand der Technik auf einen neuen Anmeldungsgegenstand gemäss Art. 33(2) PCT beziehen.
3. Obwohl die Anmeldung durchaus auch einen erfinderischen Aspekt gemäss Art. 33(3) PCT aufweist, vertritt die internationale Prüfungsbehörde nach wie vor die Auffassung, dass der Anmeldungsgegenstand der Ansprüche nicht klar durch (ein) strukturelle(s) erfinderische(s) Merkmal(e) definiert ist. Vielmehr ist z.B. der Anmeldungsgegenstand des Anspruch 1 durch das gewünschte Ergebnis gekennzeichnet, ohne die strukturellen (erfinderischen!) Voraussetzungen zu definieren, die zu diesem Ergebnis führen. Die zeitliche Veränderung des "natürlichen" Expressionsmusters der adenoviralen Proteine, insbesondere die vorgezogene Expression eines E1B und E4 Proteins vor einem normalerweise früher exprimierten E1A Protein, beruht ja auf einer strukturellen Änderung, d.h. einer Modifikation des adenoviralen Genoms. Dies ist aber weder im Hauptanspruch noch in den abhängigen Ansprüchen durch klare und präzise technische (strukturelle) Merkmale wiedergegeben. Es sei darauf hingewiesen, dass in der vorliegenden Anmeldung Bezug genommen wird auf Konstrukte, deren E1 region deletiert ist, die aber eine Expressionkassette enthalten bestehend aus E1B und E4 kodierenden Sequenzen, die unter Kontrolle des vorständigen CMV promoters konstitutiv, also E1A unabhängig, exprimiert werden, oder die neben besagter Expressionkassette eine weitere Expressionkassette enthalten, die den E2 late promoter und unter anderem das E1A gen umfasst (z.B. Fig. 16, 17, 21, 22). Der gewünschte Effekt, die Änderung des "natürlichen" adenoviralen Expressionmusters ist die Folge von spezifischen, strukturellen Änderungen im adenoviralen Genom. Keiner der Ansprüche bezieht sich aber derzeit auf einen Anmeldungsgegenstand, der durch entsprechend technische, erfinderische Merkmale klar definiert ist. Der Anmeldung liegt ein PCT-Verfahren zu Grunde, das auf die Beurteilung von Einheitlichkeit, Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit beschränkt ist und eigentlich keine Einwände unter Klarheit erfasst. Mit Hinblick auf die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der vorliegenden Ansprüche unter Art. 33(3) PCT, erachtete es die internationale Prüfungsbehörde aber für sinnvoll, darzustellen, dass der erhobene Einwand im wesentlichen auf einer mangelnden Definition durch (ein) klare(s), technische(s) Merkmal(e) beruht.

4. Ähnliches gilt für folgenden Einwand: die Ansprüche 63-65 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT). Da die Ansprüche den Terminus "bevorzugterweise in vitro" enthalten, ist die Anwendung "in vivo" am tierischen (menschlichen) Organismus nicht klar ausgegrenzt. Ebenso schliessen die abhängigen Ansprüche 80-86 therapeutische Verfahrensschritte mit ein, was zu einer unklaren Situation hinsichtlich des beanspruchten Gegenstandes führt (Verwendung zur Herstellung eines Medikaments einerseits, Verwendung dieses Medikaments in einem therapeutischen Verfahren andererseits).

Dr. Per Sonne Holm
PCT/EP 03/11427
H 10013 PCT

Neue Ansprüche 1 bis 89

1. Adenovirus, der ein erstes Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1B-Protein und ein E4-Protein umfasst, vor einem zweiten Protein, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die ein E1A-Protein umfasst, exprimiert.
2. Adenovirus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das erste Protein ein E1B-Protein, bevorzugterweise ein E1B55kD-Protein ist.
3. Adenovirus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das erste Protein ein E4-Protein, bevorzugterweise ein E4orf6-Protein ist.
4. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das erste Protein eine Kombination aus E1B-Protein und E4-Protein, bevorzugterweise eine Kombination aus E1B55kD-Protein und E4orf6-Protein ist.
5. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das E1A-Protein ein E1A12S-Protein ist.
6. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus mindestens eine Nukleinsäure umfasst, die für ein Protein codiert, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die E1B-Proteine, E4-Proteine und E1A-Proteine umfasst, wobei das mindestens eine Protein unter der Kontrolle eines Promotors steht, der verschieden ist von dem Promotor, der die Expression des Proteins in einem Wildtyp-Adenovirus steuert.
7. Adenovirus nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein ein E1B-Protein, bevorzugterweise ein E1B55kD-Protein ist.
8. Adenovirus nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein ein E4-Protein, bevorzugterweise ein E4orf6-Protein ist.

Empf.zeit: 02/02/2005 16:17

GEÄNDERTES BLATT
7 P.010

9. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein ein E1A-Protein, bevorzugterweise ein E1A12S-Protein ist.
10. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein eine Kombination aus E1B-Protein und E4-Protein, bevorzugterweise eine Kombination aus E1B55kD-Protein und E4orf6-Protein ist.
11. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein eine Kombination aus E1B-Protein und E1A-Protein, bevorzugterweise eine Kombination aus E1B55kD-Protein und E1A12S-Protein ist.
12. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein eine Kombination aus E4-Protein und E1A-Protein, bevorzugterweise eine Kombination aus E4orf6-Protein und E1A12S-Protein ist.
13. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine Protein eine Kombination aus E1B-Protein, E4-Protein und E1A-Protein, bevorzugterweise eine Kombination aus E1B55kD-Protein, E4orf6-Protein und E1A12S-Protein ist.
14. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Expression des E1B-Proteins von einem Promotor gesteuert wird, wobei der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei der adenovirale Promotor verschieden ist von dem E1B-Promotor.
15. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Expression des E4-Proteins von einem Promotor gesteuert wird, wobei der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei der adenovirale Promotor verschieden ist von dem E4-Promotor.

16. Adenovirus nach einem der Ansprüche 14 und 15, wobei der adenovirale Promotor der E1A-Promotor ist.

17. Adenovirus nach einem der Ansprüche 6 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Expression des E1A-Proteins von einem Promotor gesteuert wird, wobei der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei der adenovirale Promotor verschieden ist von dem E1A-Promotor.

18. Adenovirus nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der die Expression des E1A-Proteins steuernde Promotor YB-1-gesteuert oder YB-1-regulierbar ist.

19. Adenovirus nach einem der Ansprüche 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der die Expression des E1A-Proteins steuernde Promotor der adenovirale E2-late-Promotor ist.

20. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das E4-Protein, bevorzugterweise das E4orf6-Protein, und das E1B-Protein, bevorzugterweise das E1B55kD-Protein, unter der Kontrolle eines gleichen oder eines gemeinsamen Promotors stehen.

21. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus das Protein YB-1 durch mindestens ein adenovirales Protein im Zellkern bereitstellt oder die Bereitstellung von YB-1 im Zellkern durch mindestens ein adenovirales Protein vermittelt, wobei bevorzugterweise das adenovirale Protein verschieden ist von E1A.

22. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus das Protein YB-1 durch mindestens ein adenovirales Protein für die adenovirale Replikation bereitstellt oder die Bereitstellung von YB-1 für die adenovirale Replikation durch mindestens ein adenovirales Protein vermittelt, wobei bevorzugterweise das adenovirale Protein verschieden ist von E1A.

23. Adenovirus nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass das adenovirale Protein ein Komplex aus E4orf6 und E1B55kD ist.
24. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleinsäure des Adenovirus zumindest eine funktional inaktive adenovirale Region aufweist, wobei die Region ausgewählt ist aus der Gruppe, die die E1-Region, die E3-Region, die E4-Region und Kombinationen davon umfasst.
25. Adenovirus nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Region die E1-Region ist.
26. Adenovirus nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Region die E3-Region ist.
27. Adenovirus nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Region die E4-Region ist.
28. Adenovirus nach einem der Ansprüche 24 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Region die E1-Region, die E3-Region und die E4-Region umfasst.
29. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus mindestens eine Expressionskassette umfasst, wobei die Expressionskassette mindestens einen Promotor und eine für ein adenovirales Protein codierende Nukleinsäure umfasst, wobei das adenovirale Protein ein E1B-Protein, bevorzugterweise ein E1B55kD-Protein ist.
30. Adenovirus nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor verschieden ist von dem E1B-Promotor.
31. Adenovirus nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei der Promotor verschieden ist vom E1B-Promotor.

32. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus mindestens eine Expressionskassette umfasst, wobei die Expressionskassette mindestens einen Promotor und eine für ein adenovirales Protein codierende Nukleinsäure umfasst, wobei das adenovirale Protein ein E4-Protein, bevorzugterweise ein E4orf6-Protein ist.

33. Adenovirus nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor verschieden ist von dem E4-Promotor.

34. Adenovirus nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei die adenoviralen Promotoren verschieden sind von dem E4-Promotor.

35. Adenovirus nach einem der Ansprüche 29 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor der E1A-Promotor ist.

36. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus mindestens eine Expressionskassette umfasst, wobei die Expressionskassette mindestens einen Promotor und eine für ein adenovirales Protein codierende Nukleinsäure umfasst, wobei das adenovirale Protein ein E1A-Protein, bevorzugterweise ein E1A125-Protein ist.

37. Adenovirus nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor verschieden ist von dem E1A-Promotor.

38. Adenovirus nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst.

39. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus eine Nukleinsäure umfasst, wobei die Nukleinsäure für YB-1 codiert.

40. Adenovirus nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass die für YB-1 codierende Nukleinsäure unter der Kontrolle eines Promotors steht, wobei der Promotor bevorzugterweise der E2-late-Promotor ist.

41. Adenovirus nach Anspruch 39 oder 40, dadurch gekennzeichnet, dass die für YB-1 codierende Nukleinsäure unter der Kontrolle eines Promotors steht, wobei der Promotor YB-1 abhängig ist bzw. YB-1-reguliert ist.

42. Adenovirus nach einem der Ansprüche 35 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass die für YB-1 codierende Nukleinsäure ein Teil der Expressionskassette umfassend eine für ein E1A-Protein codierende Nukleinsäure ist, bevorzugterweise eine für ein E1A 125-Protein codierende Nukleinsäure ist.

43. Adenovirus nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, dass die für das E1A-Protein codierende Nukleinsäure von der für das YB-1 codierende Nukleinsäure durch eine IRES-Sequenz voneinander getrennt sind.

44. Adenovirus nach einem der Ansprüche 29 bis 43, dadurch gekennzeichnet, dass die für das E4-Protein, bevorzugterweise das E4orf6-Protein, codierende Nukleinsäure und die für das E1B-Protein, bevorzugterweise das E1B55kD-Protein, codierende Nukleinsäure in einer Expressionskassette enthalten sind, wobei bevorzugterweise die beiden codierenden Sequenzen durch eine IRES-Sequenz voneinander getrennt sind.

45. Adenovirus nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass der Promotor der Expressionskassette ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tumor-spezifische Promotoren, Organ-spezifische Promotoren, Gewebe-spezifische Promotoren, heterologe Promotoren und adenovirale Promotoren umfasst, wobei die adenoviralen Promotoren verschieden sind von dem E4-Promotor und verschieden sind von dem E1B-Promotor, bevorzugterweise verschieden sind von dem Wildtyp-E4-Promotor und verschieden sind von dem Wildtyp-E1B-Promotor.

46. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus eine Expressionskassette umfassend einen Promotor und eine

Nukleinsäuresequenz umfasst, wobei die Nukleinsäuresequenz ausgewählt ist aus der Gruppe, die Aptamer, Ribozyme, Aptazyme, Antisense-Moleküle und siRNA umfasst.

47. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus eine Expressionskassette umfassend einen Promotor und eine Nukleinsäuresequenz umfasst, wobei die Nukleinsäuresequenz eine codierende Nukleinsäure ist, wobei die Nukleinsäure für ein Molekül codiert, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die Peptide, Polypeptide, Protein, Antikörper, Antikörperfragmente umfasst.

48. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 45, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus eine Expressionskassette umfassend einen Promotor und eine Nukleinsäuresequenz umfasst, wobei die Nukleinsäuresequenz ausgewählt ist aus der Gruppe, die Apoptoseinduzierende Gene, Prodrug-Gene, Protease-Inhibitoren, Tumorsuppressorgene, Zytokine und Angiogenese-Inhibitoren umfasst.

49. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 48, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus ein rekombinanter Adenovirus ist.

50. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 49, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus eine Adenovirusmutante ist.

51. Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 50, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus replikationsdefizient ist.

52. Adenovirus nach Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, dass der Adenovirus replikationsfähig ist in Zellen, die dereguliertes YB-1 aufweisen oder die YB-1 im Zellkern aufweisen.

53. Adenovirus nach Anspruch 52, dadurch gekennzeichnet, dass die Zellen YB-1 Zellzyklus-unabhängig YB-1 im Kern aufweisen.

54. Nukleinsäure codierend für einen Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53.

55. Replikationssystem umfassend eine Nukleinsäure nach Anspruch 54 und eine Nukleinsäure eines Helfervirus, wobei die Nukleinsäure des Helfervirus eine oder mehrere der Expressionskassetten des Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53 umfasst.

56. Replikationssystem nach Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, dass dem Adenovirus oder der diesen codierenden Nukleinsäure die vom Helfervirus umfasste Expressionkassette fehlt.

57. Vektor umfassend eine Nukleinsäure nach Anspruch 54 und/oder ein Replikationssystem nach einem der Ansprüche 55 bis 56.

58. Vektor nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, dass der Vektor ein Expressionsvektor ist.

59. Zelle umfassend einen Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53 und/oder eine Nukleinsäure nach Anspruch 54 und/oder ein Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56 und/oder einen Vektor nach Anspruch 57 oder 58.

60. Zelle nach Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass die Zelle eine eukaryontische Zelle, bevorzugterweise eine tierische Zelle, bevorzugterweise eine Säugtierzelle ist.

61. Zelle nach Anspruch 60, dadurch gekennzeichnet, dass die Säugtierzelle eine Zelle ist, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die Zellen von Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Schweinen, Schafen, Ziegen, Kindern, Pferden, Hunden, Katzen und Menschen.

62. Organismus, bevorzugterweise ein Säugetierorganismus umfassend einen Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, eine Nukleinsäure nach Anspruch 54, ein Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, einen Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder eine Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61, wobei der Organismus ausgewählt ist aus der Gruppe, die Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Schweine, Schafe, Ziegen, Rinder, Pferde, Hunden und Katzen umfasst.

63. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach

einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61 zur Replikation von Adenovirus, bevorzugterweise zur in vitro Replikation von Adenovirus.

64. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61 zur Herstellung von Adenovirus, bevorzugterweise zur in vitro Herstellung von Adenovirus.

65. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61 zur Expression von Genen, bevorzugterweise von Genen, die die Zelllyse fördern, bevorzugterweise die Zelllyse bei adenoviraler Replikation und/oder adenoviral vermittelter Zelllyse fördern.

66. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61 zur Herstellung eines Medikamentes.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 63 bis 66, dadurch gekennzeichnet, dass die Zelle, in der der Adenovirus repliziert, YB-1 im Kern aufweist, bevorzugterweise YB-1 Zellzyklus-unabhängig im Kern aufweist.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 63 bis 66, dadurch gekennzeichnet, dass die Zelle, in der der Adenovirus repliziert, dereguliertes YB-1 aufweist.

69. Verwendung nach Anspruch 66, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament für die Behandlung von Tumorerkrankungen ist.

70. Verwendung nach Anspruch 69, dadurch gekennzeichnet, dass die Tumorerkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe, die maligne Erkrankungen, Krebs, Krebskrankungen und Tumoren umfasst.

71. Verwendung nach Anspruch 70, dadurch gekennzeichnet, dass die Tumoren ausgewählt sind aus der Gruppe, die solide, nichtsolide, maligne und benigne Tumoren umfasst.

72. Verwendung nach Anspruch einem der Ansprüche 69 bis 71, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der den Tumor ausbildenden Zellen YB-1 im Kern aufweist, bevorzugterweise YB-1 Zellzyklus-unabhängig im Kern aufweist.

73. Verwendung nach Anspruch einem der Ansprüche 69 bis 72, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der den Tumor ausbildenden Zellen dereguliertes YB-1 aufweist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 73, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der den Tumor ausbildenden Zellen Rh-positiv oder Rh-negativ ist.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 73, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Teil der den Tumor ausbildenden Zellen eine Resistenz, bevorzugterweise eine Mehrfachresistenz, gegen pharmakologische Wirkstoffe aufweisen.

76. Verwendung nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass die Resistenz eine Mehrfachresistenz ist.

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 75 oder 76, dadurch gekennzeichnet, dass die Resistenz gegen Antitumormittel, bevorzugterweise gegen Zytostatika, gerichtet ist und/oder die Resistenz durch Bestrahlung bedingt wird.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 77, dadurch gekennzeichnet, dass der Patient für den das Medikament bestimmt ist, eine Mehrzahl von Zellen aufweist, wobei die Zellen solche Zellen sind, wie in einem der Ansprüche 72 bis 76 beschrieben.

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 78, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament mindestens ein weiteres pharmazeutisch aktives Mittel umfasst.

80. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 78, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament zusammen mit einem weiteren pharmazeutisch aktiven Mittel verabreicht wird oder werden soll.
81. Verwendung nach Anspruch 79 oder 80, dadurch gekennzeichnet, dass das weitere pharmazeutische Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe, die Zyklokin, Metalloproteinasen-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren, Zytostatika, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Zellzyklus-Inhibitoren umfasst.
82. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 78, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament vor, während oder nach einer Bestrahlung verabreicht wird.
83. Verwendung nach Anspruch 82, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlung zum Zwecke der Behandlung eines Tumors verabreicht wird.
84. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 83, dadurch gekennzeichnet, dass die Zelle oder der zu behandelnde Organismus einer Maßnahme unterzogen wird, wobei die Maßnahme aus der Gruppe ausgewählt ist, die Bestrahlung, Gabe von Zytostatika und Hyperthermie umfasst.
85. Verwendung nach einem der Ansprüche 69 bis 84, dadurch gekennzeichnet, dass die Maßnahme lokal oder systemisch angewandt wird.
86. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlung mit energiereicher Strahlung erfolgt, bevorzugterweise mit einer Strahlung, wie sie bei der Behandlung von Tumorerkrankungen verwendet wird.
87. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Tumorerkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass die Tumorerkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe, die Brusttumore, Knochentumore, Magentumore, Darmtumore, Gallenblasentumore, Bauspeicheldrüsentumore, Lebertumore, Nierentumore, Gehirntumore, Eierstocktumore,

Empf.zeit:02/02/2005 16:19

GEAENDERTES BLATT 7 P.020

Haut- und Hautanhangsorgantumore, Kopf-/Nackentumore, Gebärmuttertumore, Synovialtumore, Kehlkopftumore, Speiseröhrentumore, Zungentumore und Prostatastumore, bevorzugterweise eine der vorstehenden Tumorerkrankungen, die wie in einem der vorangehenden Ansprüche beschrieben ausgeprägt ist.

88. Verwendung eines Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, einer Nukleinsäure nach Anspruch 54, eines Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, eines Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder einer Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Tumorerkrankungen, wobei der tumor-spezifische Promotor ein solcher Promotor ist, der spezifisch ist für den Tumor, für den das Medikament verwendet wird.

89. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen Adenovirus nach einem der Ansprüche 1 bis 53, eine Nukleinsäure nach Anspruch 54, ein Replikationssystem nach Anspruch 55 oder 56, einen Vektor nach einem der Ansprüche 57 oder 58 oder eine Zelle nach einem der Ansprüche 59 bis 61, und optional ein pharmazeutisch geeignetes Trägermittel.